

IGOR PENA ANDRADE

**USO DE ANTIBIÓTICOS SISTÊMICOS NA TERAPIA
PERIODONTAL:**
Revisão de Literatura

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, como requisito para obtenção de Título de Especialista em Periodontia.

PIRACICABA
2013

IGOR PENA ANDRADE

**USO DE ANTIBIÓTICOS SISTÊMICOS NA TERAPIA
PERIODONTAL:**
Revisão de Literatura

Monografia apresentada à Faculdade
de Odontologia de Piracicaba, da
Universidade Estadual de Campinas,
como requisito para obtenção de
Título de Especialista em Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Wilson
Sallum

PIRACICABA
2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
JOSIDELMA F COSTA DE SOUZA – CRB8/5894 - BIBLIOTECA DA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA DA UNICAMP

Andrade, Igor Pena, 1988-

An24u Uso de antibióticos sistêmicos na terapia periodontal: revisão de
literatura / Igor Pena Andrade . -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Antonio Wilson Sallum.

Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Universidade
Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Periodontia. I. Sallum, Antonio Wilson, 1943- II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Dedico este trabalho a meus pais, noiva,
irmão e amigos que me incentivaram a
buscar o conhecimento e compreenderam
minha ausência em alguns momentos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Antonio Wilson Sallum, pela paciência e carinho dedicados a transmitir todo o conhecimento adquirido, não apenas profissional como pessoal, pela receptividade e acima de tudo a amizade. E pelo acompanhamento de perto para a realização deste trabalho.

Aos Prof. Enilson Antonio Sallum, Edwil Antonio Cantadori Junior, Vinícius Catani de Moraes, Márcio Zaffalon Casati, Mauro Santamaria, Karina Gonzalez Silvério Ruiz, pelas informações preciosas passadas. Se hoje saio especialista, se deve a vocês que me ensinaram cada detalhe nessa vasta Periodontia. Vocês são o exemplo que seguirei na profissão.

Aos Pós graduandos Lucas Moura e Lucas Queiroz, pelo empenho e dedicação durante toda essa trajetória e principalmente pela amizade construída ao longo desses dois anos.

Aos meus pais e irmão, que não pouparam esforços para que eu pudesse realizar mais uma etapa do meu sonho de tornar um profissional de ponta. Que me ensinaram que a vida é feita de escolhas e sacrifícios, que com muito trabalho e estudo chegarei onde tanto almejo. Meus eternos exemplos.

À minha noiva, Rafaela, que me incentivou e compreendeu os momentos em que estive ausentes nos últimos dois anos. Não teria conseguido sem sua ajuda.

À minha dupla, Camila, que se tornou uma amiga, companheira de viagem, pela troca de conhecimento, parceria, paciência nos momentos em que estávamos juntos.

Aos amigos do curso, não teria sido tão prazeroso e inesquecível essa experiência sem vocês. Cada um com suas peculiaridades, conseguimos formar uma grande equipe e novas amizades surgiram. Os momentos em que passamos juntos vão deixar muitas saudades e sei que a nossa despedida será apenas um até breve.

"Olha para o alto, sonha alto, deseja o melhor, anseia o bem e o bom, pois a vida nos traz o que desejamos."

(Autor desconhecido)

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| LISTA DE ABREVIATURAS | 8 |
| RESUMO | 9 |
| ABSTRACT | 10 |
| 1- INTRODUÇÃO | 11 |
| 2- DESENVOLVIMENTO | 14 |
| 2.1- Grupos de Antibióticos | 15 |
| 2.2- Resistência Bacteriana | 17 |
| 2.3- Utilização de Antimicrobianos na Periodontite Crônica | 18 |
| 2.4- Utilização de Antimicrobianos na Periodontite Agressiva | 21 |
| 2.5- Utilização de Antimicrobianos na Periodontite Refratária | 24 |
| 2.6- Utilização de Antimicrobianos nos Abscessos Periodontais e Doenças Periodontais Necrosantes | 25 |
| 2.7-Antibióticos como monoterapia | 26 |
| 3- CONCLUSÃO | 28 |
| REFERÊNCIAS | 29 |

LISTA DE ABREVIATURAS

Aa - *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Cr - *Camphylobacter rectus*

Ec - *Eikenella corrodens*

Fn - *Fusobacterium nucleatum*

Pg - *Porphyromonas gingivalis*

Pi- *Prevotella intermédia*

Pn - *Prevotella nigrecens*

Pm - *Peptostreptococcus micros*

PMN - Polimorfonucleares

RAR – Raspagem e alisamento radicular

Tf - *Tannerella forsythia*

Td - *Treponema denticola*

RESUMO

A doença periodontal é uma das patologias orais mais prevalentes na população mundial. Devido a sua complexidade, o controle e cura dessa patologia ainda são muito discutidos e são várias as modalidades para seu tratamento. Por seu caráter infeccioso polimicrobiano, o uso de antimicrobianos surge como uma alternativa para o tratamento da periodontite nos casos em que apenas a terapia convencional, de raspagem e alisamento radicular, não seja eficaz. Porém, deve ser evidenciado que os componentes antimicrobianos não são capazes de remover o cálculos, o que nos remete a uma discussão quanto ao uso racional desses fármacos. O presente trabalho teve como objetivo evidenciar a literatura sobre o uso de antimicrobianos sistêmicos na terapia periodontal, visando debater e auxiliar na escolha da melhor terapia a empregar, lembrando-se da necessidade da individualização do caso. Devido a vasta literatura e diferentes metodologias, a comparação entre grupos de medicamentos fica impossibilitada, no entanto fica claro que o uso dos antimicrobianos na terapia periodontal está reservada a pacientes com periodontite agressiva, pacientes com processos agudos com envolvimento sistêmico e pacientes que necessitam de cobertura antibiótica devido ao risco de endocardite bacteriana.

ABSTRACT

Periodontal disease is one of the most prevalent oral diseases in the world population. Due to its complexity, control and cure of this disease are still much discussed and there are several methods for their treatment. Polymicrobial infection by his character, the use of antimicrobials is an alternative for the treatment of periodontitis where only conventional therapy, scaling and root planing is not effective. However, it must be shown that the antimicrobial components are not able to remove the calculations, which brings us to a discussion on the rational use of these drugs. The present study aimed to highlight the literature on the use of systemic antimicrobials in periodontal therapy in order to discuss and help in choosing the best therapy to use, remembering the need for individualization of the case. Due to the vast literature and different methodologies, the comparison between drug groups is impeded, however it is clear that the use of antimicrobials in periodontal therapy is reserved for patients with aggressive periodontitis, patients with acute processes with systemic involvement and patients who need antibiotic coverage because of the risk of bacterial endocarditis.

1. INTRODUÇÃO

A doença periodontal devido a sua complexidade e características peculiares ainda é, atualmente, de extremo interesse no grupo odontológico. Com alta incidência e prevalência na população mundial, encontra certo destaque no cenário das pesquisas, para que novas modalidades de tratamento possam auxiliar os periodontistas na cura e controle dessa enfermidade odontológica.

Sendo um tema em que há muitos questionamentos, o uso de antibióticos sistêmicos na terapia periodontal nos remete a uma reflexão aprofundada no assunto.

A doença periodontal é uma patologia que está associada com a perda dos tecidos de suporte dentários, sendo caracterizada por uma infecção polimicrobiana muito comum no adulto. Estudos mostram que a periodontite de maneira geral é responsável por 30 a 35% das perdas dentárias (Buchmann et al., 2010), além disso, no Brasil o nível de perda de inserção em adultos está entre 52 a 70% (Lindhe, 2010) . Apresenta-se em duas formas: gengivite, que envolve a gengiva marginal com quadro inflamatório reversível, e a periodontite, a qual corresponde a um quadro inflamatório generalizado nos tecidos periodontais que gera a migração apical do epitélio juncional ao longo da raiz dentária com formação de bolsa periodontal, recessão, levando a perda óssea e dentária em casos extremos (Gaetti-Jardim et al., 2010).

Apenas um número reduzido de bactérias é responsável pela infecção dos tecidos periodontais. Estes poucos microrganismos pertencem às mais de 400 espécies de bactérias capazes de colonizar a cavidade oral em seus mais variados locais. E, alguns estudos demonstraram que são estes microrganismos que apresentam capacidade de induzir o desenvolvimento de gengivites e periodontites em humanos como: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Tannerella forsythia* (Tf), *Treponema denticola* (Td), *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *Prevotella intermédia* (Pi), *Prevotella nigrecens* (Pn), *Camphylobacter rectus* (Cr),

Eikenella corrodens (Ec) e *Peptostreptococcus micros* (Pm) (Cardoso, 2002; Gaetti-Jardim et al., 2010; Lindhe, 2010).

As bactérias orais, e periodontopatógenos, se organizam na forma de biofilmes ao longo de superfícies rígidas como a superfície dental, começando pela colonização supragengival e evoluindo ao longo da raiz, caso não seja desorganizado e removido através da escovação diária, uso do fio dental e o acompanhamento profissional. A organização em biofilme consiste em uma comunidade bacteriana organizada que contribui para a proteção contra a ação do sistema imune do hospedeiro, maior concentração de nutrientes perto da superfície, facilidade na troca de material genético e uma proteção adicional ao uso de fármacos para o combate a essas bactérias (Fardin et al., 2011).

A terapia periodontal visa controlar e, quando possível, eliminar fatores responsáveis pela doença do paciente. Inicialmente, os métodos de higiene bucal do indivíduo devem ser considerados e, frequentemente, reeducados quando a eficácia deste procedimento não é observada. Além disso, a intervenção profissional no sentido de eliminar placa e cálculo também é primordial. Logo, o sucesso terapêutico está no restabelecimento da saúde periodontal e na prevenção de uma futura progressão da doença. Procedimentos mecânicos profissionais visando a modificação dos fatores retentores de placa e a eliminação de irritantes locais são básicos na terapia periodontal inicial.

Vários foram os estudos publicados nas últimas décadas mostrando os efeitos da raspagem e alisamento radicular (RAR) no tratamento periodontal, existindo um consenso entre os autores, no qual a RAR combinada com um bom controle do biofilme supragengival promove redução das bolsas periodontais e ganho de inserção conjuntiva. Todavia, em alguns casos apenas a terapia convencional não se mostra eficaz, necessitando de outras modalidades de tratamento para que se obtenha a cura e controle na progressão da periodontite. Nesse sentido, o periodontista pode lançar mão de diferentes abordagens de acordo com cada caso, com o uso ou não de antimicrobianos na terapia (Cardoso, 2002; Bidault et al., 2007; Gaetti-Jardim et al., 2010; Lindhe, 2010).

O uso de antibióticos surge como uma alternativa no tratamento da doença periodontal. Entretanto, deve-se evidenciar que os antimicrobianos não são capazes de remover cálculos e resíduos bacterianos, tornando seu uso racional e complementar ao tratamento mecânico. Dessa forma, não se pode admitir que apenas o tratamento mecânico seja capaz de suprimir todo o conteúdo bacteriano, uma vez que, as bactérias podem estar confinadas nos tecidos moles, túbulos dentinários e locais inacessíveis aos instrumentos manuais, favorecendo a progressão e o surgimento da periodontite refratária em alguns casos e a recolonização bacteriana (Cardoso, 2002).

Além do uso para o tratamento das infecções periodontais, os antibióticos sistêmicos podem ser utilizados como prevenção a bacteremias transitórias causadas pelos procedimentos odontológicos, principalmente em pacientes com risco a endocardite bacteriana (Cardoso, 2002; Lindhe, 2010).

A grande variedade de drogas disponíveis no mercado, com diferentes concentrações, espectros de ação e regimes de aplicação dificulta ao clínico a tomar a decisão de quando e como empregar tal mecanismo para auxiliar no tratamento da doença periodontal.

O presente trabalho tem o objetivo de evidenciar a literatura sobre o uso de antimicrobianos sistêmicos na terapia periodontal, visando debater e auxiliar na escolha da melhor terapia a empregar, lembrando-se da necessidade da individualização do caso.

2. DESENVOLVIMENTO

A partir de 1930 o aparecimento de agentes quimioterápicos revolucionou o tratamento de infecções do corpo. A notável capacidade de alteração do equilíbrio ecológico permitiu, além da supressão de certas bactérias, o surgimento de bactérias resistentes e superinfecções, dificultando o sucesso nos tratamentos com essas substâncias (Lindhe, 2010). Sendo assim, o uso racional de antibióticos é discutido atualmente para o controle do uso indiscriminado desses agentes, não somente nas infecções do corpo como também nas bucais.

Na periodontia, o uso racional de antibiótico sistêmico tem o intuito de suprimir ou eliminar os patógenos do biofilme subgengival. Os estudos clínicos e revisões sistemáticas sustentam o uso do antibiótico devido à melhora nos padrões clínicos de profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e sangramento a sondagem (Purucker et al., 2001). Porém, nem todos os pacientes se beneficiam da terapia antimicrobiana devido a diversidade de microbiota e susceptibilidade individual contra os (Buchmann et al., 2010).

Nas infecções periodontais, o mecanismo de defesa do hospedeiro ocorre através da ativação dos Polimorfonucleares (PMNs). Os PMNs migram para o sítio da infecção, fagocitam a bactéria e podem até eliminá-la com metabólitos de oxigênio reativo. Porém, a defesa empregada pelos PMNs, algumas vezes, não é capaz de suprimir alguns dos periodontopatógenos como *A. actinomicetencomitans*, uma vez que esse mecanismo não é muito eficaz contra bactérias anaeróbias estritas. Sendo assim, o uso de antibióticos é sustentado em infecções com predominância de bactérias anaeróbias estritas (Lindhe, 2010).

Na terapia periodontal pode-se utilizar duas vias de administração de agentes antimicrobianos: a via local, em que o medicamento é inserido no fundo da bolsa e

também através de agentes irrigadores, e a via sistêmica, em que a medicação será ingerida através de comprimidos. A administração local diminui os efeitos colaterais, aumenta a concentração da droga no local desejado e não necessita da colaboração do paciente. Já a via sistêmica vai ter uma abrangência maior, visto que as bactérias podem estar distribuídas em toda a cavidade oral, apesar da droga ficar pouco concentrada na região oral e ser passível de efeitos adversos indesejáveis (Lindhe, 2010).

Somado a isso, os antibióticos sistêmicos podem penetrar os tecidos periodontais e as bolsas através da corrente sanguínea e fluido crevicular, sendo capazes de atingir microrganismos inacessíveis através da terapia mecânica e dos antibióticos locais, além de adquirirem o potencial de inativar qualquer periodontopatógeno colonizador de fendas profundas e língua, que poderiam causar uma reinfeção crônica (periodontite refratária) (Gaetti-Jardim et al., 2010).

A literatura tem evidenciado que as principais drogas para uso sistêmico na terapia periodontal incluem a amoxicilina, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, clindamicina, azitromicina e metronidazol.

2.1 .Grupos de Antibióticos:

A amoxicilina, antibiótico de amplo espectro, atua na parede celular bacteriana e atinge principalmente bactérias gram-positivas. Pode ser associada ao ácido clavulânico para ser efetiva contra bactérias beta-lactâmicas ou ao metronidazol para aumentar o espectro de ação da droga. É o antimicrobiano mais utilizado na odontologia e está presente em níveis satisfatórios no fluido gengival, sendo de grande interesse na periodontia (Cardoso, 2002; Bidault et al., 2007; Gaetti-Jardim et al., 2010; Lindhe, 2010).

As tetraciclinas são inibidoras da síntese proteica, apresenta amplo espectro e é bacteriostática. Não devem ser utilizadas para o tratamento das periodontites agressivas por não serem capazes de eliminar a Aa, apesar de seu poder anticolagenolítico, que é uma vantagem. Comercialmente conhecida como doxiciclina ou minociclina, foi utilizada por muito tempo como primeira escolha no

tratamento da periodontite crônica e em alguns casos em baixa dosagem durante um período maior (Cardoso, 2002; Bidault et al., 2007; Gaetti-Jardim et al., 2010; Lindhe, 2010).

O metronidazol atua na degradação e inibe a síntese do DNA bacteriano. Afeta especificamente a flora bucal anaeróbia estrita, incluindo a *P. gingivalis*. Utilizada principalmente para o tratamento da periodontite agressiva. A combinação de metronidazol e amoxicilina vem se mostrando capaz de inibir a *A. actinomycetemcomitans* (Cardoso, 2002; Bidault et al., 2007; Gaetti-Jardim et al., 2010; Lindhe, 2010).

A azitromicina foi introduzida no mercado como um fármaco promissor. É uma droga semissintética, bacteriostática, de amplo espectro e rapidamente absorvida por leucócitos e fibroblastos, o que a torna muito mais concentrada no sítio de interesse, podendo chegar a 10-100 vezes mais concentrado no tecido do que no sangue. É eliminada dos tecidos lentamente o que aumenta sua meia-vida, podendo estar ativa até 10 dias após seu uso (Sampaio et al., 2011).

A clindamicina é atualmente a droga de escolha para o tratamento da periodontite em pacientes com alergia a penicilina. Em alguns estudos o uso da clindamicina teve resultado positivo no tratamento da periodontite, principalmente em bolsas com profundidade maior que 6mm, apesar de não suprimir permanentemente a *P.gingivalis* (Cardoso, 2002; Bidault et al., 2007; Gaetti-Jardim et al., 2010; Lindhe, 2010).

Como efeitos adversos a amoxicilina pode apresentar hipersensibilidade, erupção cutânea ou lesão da pele e nos casos mais graves edema e sensibilidade articular; tetraciclina pode causar mudança na flora intestinal, superinfecções com organismos não bacterianos; clindamicina pode causar problemas gastrointestinais, como diarreia, câibras e erupções cutâneas, além da colite pseudomembranosa; metronidazol pode levar a problemas gastrointestinais, náusea, anorexia, vômitos e dor de cabeça, principalmente quando ingerido álcool concomitante ao uso da droga (Cardoso, 2002).

Quanto a fase de administração de medicamentos sistêmicos, os estudos mostram que a administração imediata após a desorganização do biofilme, deve ser preferida

para que a eficácia do antimicrobiano seja alcançada e a recolonização bacteriana adiada ou bloqueada (Cionca et al., 2009).

Tabela 1: Relação dos antibióticos utilizados na periodontia com espectro de ação, dosagem e administração.

| Medicamento | Espectro de ação | Dosagem | Administração |
|--|--------------------------------|----------------|----------------------|
| Amoxicilina | Amplo | 500mg | 8-8h |
| Amoxicilina | Amplo | 875mg | 12-12h |
| Amoxicilina + clavulanato de potássio | Amplo e contra beta-lactamases | 500mg + 125mg | 8-8h |
| Amoxicilina + clavulanato de potássio | Amplo e contra beta-lactamases | 875mg + 125mg | 12-12h |
| Azitromicina | Amplo | 500mg | 1 vez ao dia |
| Clindamicina | Amplo | 300mg | 12-12h |
| Doxiciclina e minociclina | Amplo | 100mg ou 20mg | 1 vez ao dia |
| Metronidazol | Principalmente Gram negativo | 250mg | 8-8h |

2.2. Resistência Bacteriana:

O fenômeno da resistência bacteriana é definido pelo processo em que a bactéria consegue resistir ao antimicrobiano mesmo após doses e concentrações elevadas serem administrada nos tecidos e corrente sanguínea. Assim, através de vários mecanismos a bactéria consegue sobreviver e se multiplicar no organismo. Um dos princípios da resistência bacteriana é a pressão seletiva, em que mudanças no ambiente fazem com que as bactérias também mudem para se adaptarem, porém, as mais resistentes conseguem sobreviver (Andrade, 2006).

A resistência de um microrganismo pode ser classificada como intrínseca ou adquirida. A forma intrínseca não apresenta risco à terapêutica e faz parte das características naturais, fenotípicas do microrganismo, sendo o tipo mais comumente encontrado. Já a forma adquirida, é quando surge uma resistência ao fármaco anteriormente sensível àquela espécie bacteriana. Uma simples alteração genética pode colaborar para o surgimento de uma geração muito resistente (Andrade, 2006).

O uso indiscriminado e irracional por médicos e dentistas, além da facilidade de comercialização desses fármacos a população em geral tem favorecido à pressão seletiva e mostrando como resultado a seleção e predominância de cepas multirresistentes e mais frequentes (Andrade, 2006).

Dessa forma, no Brasil, em 2010 entrou em vigor a resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que estabeleceu novas regras para a venda de antibióticos. A partir dessa data, para compra de antimicrobianos é necessário a apresentação de receita médica/ odontológica em duas vias com informações de endereço e telefone para compras desses medicamentos, sendo que uma via fica na farmácia a disposição da fiscalização. Isso dificulta o livre acesso a esse tipo de droga e seu uso indiscriminado pela população em geral (RDC Nº 44, 2010).

Feres et al (2002), identificaram resistência bacteriana em amostras do biofilme dental e saliva de pacientes com periodontite crônica que foram submetidos a RAR e uso de amoxicilina e metronidazol. É relatado um aumento na resistência quando administrado esses medicamentos e após 90 dias (curto período) esse nível é diminuído.

2.3. Utilização de antimicrobianos na Periodontite Crônica:

A periodontite crônica é a forma da doença periodontal em que o paciente apresenta quantidade de destruição dos tecidos periodontais diretamente relacionada ao grau de higiene oral e níveis de placa bacteriana, sendo mais prevalente em adultos. A taxa de progressão da periodontite crônica está associada a fatores do hospedeiro, como tabagismo, diabetes, entre outros (Lindhe, 2010).

Alguns estudos foram realizados com o intuito de comparar o uso de antibióticos associado a terapia mecânica ou apenas a realização da RAR.

O uso de metronidazol sistêmico para o tratamento da periodontite crônica se deve ao seu espectro de ação direcionado a bactérias anaeróbias estritas, mostrando eficácia na mudança da microbiota subgengival quando usado em conjunto com a RAR⁹. Feres et al. (2001) observaram que o uso de metronidazol 350mg, 3 vezes ao dia por 14 dias foi capaz de alterar a microbiota subgengival em pacientes com periodontite crônica. A alteração foi no complexo vermelho e no Aa, *Capnocytophaga* e *Veillonella parvula*. Sendo que, após 1 ano, houveram sítios de recolonização, mostrando que apenas o uso do medicamento, sem um acompanhamento rigoroso, não é capaz de erradicar os patógenos e promover a cura da periodontite.

Carvalho et al. (2005), avaliaram mudanças na composição da placa subgengival com o uso da RAR apenas, uso de metronidazol sistêmico, controle de placa supragengival ou ambos em pacientes periodontite crônica. Foi um estudo randomizado, controle-placebo, duplo cego e teste clínico, sendo realizado *full mouth* e os pacientes divididos em quatro grupos: C- controle com apenas RAR, T1 com RAR e uso de metronidazol, T2 com RAR e controle de placa supragengival semanal, T3 com RAR, metronidazol e controle supragengival. O uso do metronidazol foi de 400mg 3 vezes ao dia por 10 dias. A coleta subgengival foi feita no *baseline* e 90 dias após e analisado com *DNA checkerboard hybridization technique*. Como resultado, apresentou redução na contagem bacteriana do complexo vermelho principalmente *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *T.denticola* no grupo T2 e T3, pacientes do T3 também mostraram redução na contagem de 5 espécies do complexo laranja (*C. gracilis*, *C. rectus*, *E.nodatum*, *F. periodonticum* e *P.nigrescens*), mas pouca redução no número de Aa. A proporção na redução de espécies do complexo vermelho foi alcançada com qualquer meio adicional ao tratamento comum. Sendo assim, concluiu-se que o uso adicional de metronidazol pode ser uma alternativa no tratamento da periodontite crônica.

No estudo de Cionca et al. (2009), randomizado, paralelo, duplo-cego de 6 meses de duração, teve a intenção de avaliar o benefício do uso adicional de amoxicilina 375mg e metronidazol 500mg, 3 vezes ao dia durante 7 dias, após a raspagem

subgengival, realizada dentro de 48 horas, em 51 pacientes com periodontite crônica na universidade de Geneva. Além do medicamento sistêmico foi realizada irrigação com clorexidina 0,1% das bolsas e bochechos por 10 dias com clorexidina 0,2% em casa. Os resultados obtidos mostraram que o uso de antibióticos após a raspagem trouxe melhoras significativas na redução da necessidade de novas terapias e intervenções, mesmo sabendo que o acompanhamento tenha sido de apenas 6 meses. Levando em consideração o baixo custo do uso de medicamento adicional a terapia convencional se comparado a necessidade de novas intervenções, essa modalidade de tratamento pode ser executada em pacientes com periodontite crônica.

Alguns autores recomendaram baixas dosagens de doxiciclina (BDD) por um longo período com intuito de inibir a ação das collagenases do hospedeiro (Andrade et al., 2009). Preshaw et al. (2008) afirmaram que o uso adjunto de baixas doses de doxiciclina à raspagem e alisamento radicular pôde melhorar significativamente a saúde periodontal em pacientes com doença periodontal quando comparados com os que receberam apenas raspagem e alisamento radicular. Ciancio e Ashley (1998) em seus experimentos verificaram que o uso adjunto de BDD (20mg) é uma terapêutica efetiva e bem tolerada, a qual pode trazer melhoras nos índices periodontais e à saúde periodontal. A utilização de BDD (20mg) pode inibir a destruição tecidual devido a sua ação anti-inflamatória, aumentar a saúde periodontal em pacientes com periodontite do adulto, ainda reduzir o nível do fluido crevicular e prevenir a perda de inserção em periodontite do adulto. Foi constatado que, no tratamento com baixas dosagens de doxiciclina, as alterações microbianas na microbiota associada à periodontite do adulto se devem às propriedades anti-colagenases e não aos seus efeitos antimicrobianos (Ciancio & Ashley, 1998).

Mais recentemente, surgiram estudos testando o uso da azitromicina para o tratamento de pacientes periodontais. No estudo de Sampaio et. al (2011), em que foram realizados o tratamento de RAR com placebo e comparado com o uso de RAR e azitromicina 500mg uma vez ao dia por 5 dias, pode-se concluir que o uso do antibiótico nesses casos não traz benefícios adicionais. Nesse estudo os pacientes foram acompanhados durante 1 ano após o tratamento através de exames clínicos e microbiológicos, em que foi constatado que ambos os tratamentos foram eficazes

em promover redução na profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e também na contagem e proporção de periodontopatógenos.

Já no estudo de Oteo et al. (2010), foi analisado o efeito da azitromicina comparado a apenas RAR no controle bacteriano de pacientes portadores de *P. gingivallis*. Os pacientes selecionados para pesquisas foram submetidos a RAR após 15 dias e o tratamento realizado em duas consultas de 1,5h dentro de 7 dias e bochecho de 0,12% de clorexidina e 0,05% de cloreto de cetilperidínio 15mL três vezes ao dia durante 15 dias. Após a ultima seção da raspagem a azitromicina foi administrada por 3 dias em cápsulas de 500mg e os pacientes reavaliados por 6 meses. Os resultados clínicos e microbiológicos mostraram efeito adicional quanto ao uso da azitromicina, principalmente na redução de contagem bacteriana da *P. gingivallis*, *A. actinomycetemcomitans* e *T. forsythia*. Sendo que seus resultados são mais duradouros que outros antibióticos (Haas et al., 2008).

De acordo com a revisão sistemática de Haffajee et al. (2003), o uso de antibióticos sistêmicos promove melhoras no nível de inserção, principalmente em pacientes com periodontite agressiva, tendo pouca relevância na periodontite crônica, ou seja, o tratamento convencional para periodontite crônica mostra-se igualmente eficaz quando acompanhado ao uso do antimicrobiano. Já Herrera et al. (2002), concluíram que o uso de antibióticos aliado a RAR traz benefícios adicionais na redução da profundidade de sondagem e no ganho de nível de inserção clínica (0,5mm, amoxicilina e metronidazol) em bolsas maiores que 6mm.

No caso de comparação entre o uso ou não de antibióticos associado ao tratamento periodontal cirúrgico Herrera et al. (2008) mostraram que a literatura disponível é insuficiente para concluir se o uso de antimicrobianos trará benefícios ou não.

2.4. Utilização de antimicrobianos na Periodontite Agressiva:

A periodontite agressiva é caracterizada pela perda precoce de dentes com episódios de rápida destruição periodontal. Esses pacientes apresentam uma pobre resposta imunológica contra bactérias patogênicas devido ao aumento na expressão de fatores de risco genéticos e imunológicos. Essa interação entre fatores de risco

do hospedeiro e a flora periodontal causa uma extrema sensibilidade para o desenvolvimento da doença periodontal. Aliado a esse fato, alguns fatores ambientais como o estresse e fumo, ajudam na velocidade de estabelecimento e progressão da periodontite agressiva (Lindhe, 2010; Baltacioglu et al. 2011). Acomete principalmente pacientes adultos jovens até os 35 anos e com perfil de higiene, algumas vezes, não condizente com o quadro apresentado pelos mesmos (Lindhe, 2010).

Como nas outras formas de periodontite, a redução ou eliminação dos patógenos é a primeira etapa de tratamento, sendo executado através do tratamento mecânico de raspagem e alisamento radicular, uso de antimicrobianos associado a RAR e também um programa rigoroso de terapia periodontal de suporte. Nesse contexto, o uso de antimicrobianos sistêmicos associado ao tratamento convencional como alternativa a resolução da periodontite agressiva vem se mostrando eficaz (Baltacioglu et al. 2011).

No estudo de Purucker et al. (2001), foi avaliado o efeito do uso de fibras com 25% tetraciclina em comparação a administração sistêmica de amoxicilina 500mg com ácido clavulânico 250 mg 3 vezes ao dia por 14 dias, adicionais a terapia de raspagem e alisamento radicular em pacientes com periodontite agressiva generalizada. Como resultado do acompanhamento por 54 semanas, foi observado melhora nos níveis clínicos, profundidade e sangramento a sondagem em ambos os protocolos, comprovando que a terapia convencional associada ao uso complementar de antibióticos é uma alternativa válida para esse tipo de paciente (Purucker et al., 2001).

Em outro estudo, Baltacioglu et al. (2011), objetivou avaliar o uso de amoxicilina com metronidazol, doxiciclina ou apenas o debridamento como terapia em pacientes com periodontite agressiva generalizada. Os participantes foram divididos em 3 grupos, todos realizaram processo de controle de placa para depois se submeterem ao protocolo: grupo de *full-mouth disinfection* + amoxicilina 250mg e metronidazol 250mg por 10 dias ; *full-mouth disinfection* + doxiciclina 200mg no primeiro dia e 100mg por 14 dias e *full-mouth disinfection* apenas. Após 2 meses da terapia, os grupos que utilizaram os antibióticos mostraram melhora na profundidade de sondagem e nível de inserção clínica, sendo mais pronunciada no grupo da

amoxi+metro, reduzindo a necessidade de intervenção cirúrgica. Porém com relação a índice gengival, índice de placa não foi encontrado diferenças significativas entre os grupos. Além disso, apesar das diferenças estatísticas, todos os três grupos apresentaram melhoras clínicas, o que remete ao fato de que todas terapias utilizadas são eficazes no tratamento da periodontite agressiva generalizada.

Akincibay et al. (2008), apresentaram resultados semelhantes em seu estudo em que foram selecionados 30 pacientes que apresentavam periodontite agressiva localizada, foi realizada coleta no baseline, 10, 30, 60 e 90 dias da placa subgengival da bolsa mais profunda com swab e as mensurações clínicas periodontais. O primeiro grupo realizou *full-mouth disinfection* e 10 dias de 100mg de doxiciclina, sendo que no primeiro dia foi 200mg. O segundo grupo realizou *full-mouth disinfection* e amoxicilina 375mg e metronidazol 250mg por 10 dias. Como resultado, demonstraram a eficácia dos compostos testados com diminuição na profundidade de sondagem após a terapia empregada, ganho de inserção clínica, além de melhora no índice de placa e gengival também. O Aa foi encontrado no baseline das bolsas examinadas, desaparecendo após o décimo dia de administração do medicamento.

Haas et al. (2008) realizaram pesquisa em que foram analisados 28 pacientes com periodontite agressiva e administrado azitromicina 500mg por 3 dias e placebo. Foi um estudo randomizado, paralelo, duplo cego, controle com placebo. A administração da droga ocorreu na fase da RAR e os pacientes foram acompanhados por 12 meses. O uso da azitromicina promoveu redução de até 1 mm a mais na profundidade de sondagem e maior ganho no nível de inserção clínica. Além disso, o regime de administração diária por apenas 3 dias mostra-se melhor a aceitação do paciente quanto ao tratamento proposto.

Na revisão sistemática de Haffajee, Socransky e Gunsolley (2003) é relatado que o uso de antibióticos sistêmicos promove melhoras positivas no nível de inserção clínica do que a terapia convencional em pacientes com periodontite agressiva, mais do que na periodontite crônica. Devido a heterogeneidade dos estudos e a gama de antimicrobianos testados é difícil uma comparação, mas foi encontrado uma média de 0,45mm de ganho de nível de inserção quando o antibiótico sistêmico foi utilizado. Apesar do pequeno ganho demonstrado, deve-se atentar para o fato de

que foram avaliados sítios da boca inteira com bolsas rasas, que se espera pequena resposta.

Sustentado pela metanálise de Haffajee et al. (2003), pacientes com periodontite agressiva são mais beneficiados que os de periodontite crônica quanto a administração complementar de antimicrobianos para melhora nos quadros clínicos. O ganho em nível de inserção clínica chega a 0.3-0.4mm seis meses após a intervenção. Por mais que os números sejam pequenos, deve ser levado em consideração que foram analisados mais de 27 estudos com mais de 1000 pacientes, e relacionados a bolsas rasas que tem menor resposta a terapia. Aliado a esse fato, Rosling et al. (2001) relatam que a perda média anual no nível de inserção clínica de boca toda após a terapia chega a 0,042 mm em pacientes normais e 0,067 em pacientes com alta susceptibilidade a doença periodontal, sendo assim, esse ganho de 0,3mm só seria reversível após 4-7 anos, o que mostra grande valia para prática clínica.

Em contra partida, alguns estudos não mostram tal benefício. Buchmann et al. (2010) avaliaram pacientes com periodontite agressiva e crônica em que foram submetidos a debridamento por 2 dias consecutivos e testados quanto ao uso de amoxicilina + metronidazol no grupo da periodontite agressiva. Foram monitorados padrões clínicos e coletadas amostras de placa subgengival análise do 16s ribossomo RNA/ DNA para mapeamento de algumas bactérias, durante 21 dias. Houve uma significativa redução na profundidade de sondagem e nível de inserção clínica quando usado o antibiótico, indicando benefício adicional do uso do mesmo, quando comparado a apenas a RAR. Porém, no dia 21, os resultados se equipararam, não mostrando diferenças estatísticas nos diferentes tratamentos. Com relação as bactérias testadas, Aa, Pg, Tf e Pi, todas estavam elevadas no baseline e já no dia 2 com o uso do antibiótico houve queda continua até o dia 7, e no dia 21 o score manteve-se exceto para Pg. Como conclusão foi relatado que a terapia não cirúrgica resulta tanto na supressão quanto eliminação inicial após o término do tratamento proposto. Os antibióticos sistêmicos potencializam a supressão da flora periodontal com máximo de eficácia no dia 7, sendo que a eliminação total dos patógenos periodontais não foi encontrada. Porém são poucos os estudos que sustentam tal conduta de não administrar o antibiótico.

2.5. Utilização de Antimicrobianos na Periodontite Refratária:

A periodontite refratária é definida por alguns autores, como sendo a modalidade de periodontite em que após várias seções de tratamento periodontal através de raspagem a alisamento radicular, associado ou não a cirurgia, não obteve resposta favorável ao controle da doença.

O motivo dos pacientes estarem em tal situação é desconhecido, tem-se como hipótese uma microbiota subgengival incomum e uma pobre resposta imunológica. Em qualquer dessas situações, é necessário um nível baixo de recolonização (Gaetti-Jardim et al., 2010).

Haffajee et al. (2004) realizaram estudo com 14 pacientes enquadrados nesse status que realizaram tratamento 24 meses antes para periodontite crônica. O tratamento foi realizado durante um mês com RAR uma vez por semana. Fibras de tetraciclina foram colocadas em bolsas maiores de 4mm e removidas 1 semana depois. Os pacientes ainda receberam 500mg de amoxicilina e 250mg de metronidazol durante 14 dias. O uso de antimicrobianos sistêmicos e local nesse tipo de abordagem tem relação com o sinergismo das drogas para alcançar melhores resultados. Todos os pacientes foram beneficiados, com melhoras nos padrões clínicos.

A literatura mostra-se insuficiente para a conclusão da melhor conduta, necessitando novos estudos com a utilização de antibióticos sistêmicos. Os relatos de periodontite refratário são enquadrados na periodontite crônica, em que o padrão ouro continua sendo a RAR.

2.6. Utilização de Antimicrobianos nos Abscessos Periodontais e Doenças Periodontais Necrosantes:

Os abscessos que acometem o periodonto são causados por microrganismos do biofilme dental subgengival em casos da exacerbação de periodontites pré-existentes, após terapia periodontal inadequada, recorrência da doença periodontal ou na ocorrência de superinfecções após a terapia sistêmica com antibióticos. É caracterizado pelo acúmulo de conteúdo purulento localizado no interior da bolsa,

resultando na destruição das fibras colágenas do ligamento periodontal e perda óssea alveolar adjacente (Carvalho et al., 2004).

Alguns tipos de tratamento podem ser empregados nesse caso como: raspagem e acesso cirúrgico associado ou não a antibióticoterapia, concomitante ou não ao tratamento mecânico, ou também a prescrição inicial de antibiótico na fase aguda e após 10 a 12 dias a raspagem radicular (Carvalho et al., 2004).

Na literatura atual não há evidências científicas que demonstrem a melhor conduta a ser adotada nesses casos quanto ao uso ou não de antibióticos. Até mesmo pela racionalização do uso desses fármacos, o seu uso deve ser relacionado a casos em que os pacientes apresentam algum envolvimento sistêmico ou tenha a necessidade de uma medicação pré-procedimento (Carvalho et al., 2004; Heitz-Mayfield, 2009; Lindhe, 2010).

Já as doenças periodontais necrosantes, como exemplo, a Gengivite Ulcerativa Necrosante e Periodontite Ulcerativa Necrosante, são infecções bacterianas causadas por bacilos fusiformes e espiroquetas (*P. intermédia*, *Fusobacterium* e *Treponema*). São quadros agudos relacionados ao estresse e baixa imunidade além da falta de higiene. Os pacientes relatam extrema dor e incômodo para a realização da higiene oral da maneira correta devido a necrose dos tecidos gengivais e periodontais que se inicia nas pontas das papilas, que acarreta também um odor desagradável e sinais sistêmicos como febre, mal estar e linfadenopatia regional (Cardoso, 2002; Lindhe, 2010).

Nesses casos a literatura mostra que o uso de antibióticos deve ser realizado apenas nos pacientes que apresentarem sintomas sistêmicos, com a opção de ser medicado com antibióticos efetivos contra bactérias gram negativas anaeróbias. Uma vez que, o processo cessará com o restabelecimento da higiene oral e da intervenção do dentista (Heitz-Mayfield, 2009; Oliveira et al., 2011).

2.7. Antibióticos como monoterapia

Alguns estudos e Workshops realizados tentam provar a eficácia do uso de antimicrobianos no tratamento da periodontite como monoterapia, ou seja, não é

realizada a fase de debridamento subgengival, tão importante para a penetração e atividade do medicamento no biofilme dental (Heitz-Mayfield, 2009).

Haffajee et al. (2003), analisaram estudos em que utilizavam como tratamento da periodontite apenas o uso de antibióticos, metronidazol ou metronidazol com amoxicilina, mostrando que o efeito do antibiótico é mínima quando utilizado como monoterapia e de curta duração. Além disso, relataram múltiplos abscessos periodontais em pacientes tratados nesse protocolo sem a raspagem subgengival e puderam concluir que em pacientes com periodontite avançada o uso de antibióticos como monoterapia promove a alteração na microbiota favorecendo ao surgimento dos abscessos.

3. CONCLUSÃO

O sucesso na utilização dos antibióticos sistêmicos na periodontia está na sua ação coadjuvante a raspagem e alisamento radicular, nunca a substituindo.

Os estudos mostram benefício adicional, principalmente, na supressão do *A. actinomicetemcomitans* em pacientes com periodontite agressiva, em casos de infecções agudas com comprometimento sistêmico, no tratamento de doenças necrosantes e abscessos periodontais, além dos pacientes que necessitam de profilaxia antibiótica para endocardite bacteriana, que devem, sem sombra de dúvida, receber a terapia medicamentosa adequada quando forem realizados procedimentos invasivos periodontais.

O tempo de início para administração do antibiótico não é bem definido, mas muitos estudos mostram que deve ser iniciado no dia do debridamento e o mesmo deve ser realizado dentro de 1 semana para que a dose do antibiótico seja a mais eficaz.

REFERÊNCIAS

1. Akincibay H, Örsal SÖ, Sengün D, Tözüm TF. Systemic administration of doxycycline versus metronidazole plus amoxicillin in the treatment of localized aggressive periodontitis: a clinical and microbiologic study. **Quintessence Int.** 2008; 39: 177.c 33-39.
2. Andrade DP, Pallos D, Forte LFBP, Ricardo LH. A doxiciclina como coadjuvante no tratamento da periodontite. **Int J Dent.** 2009; 8(4):202-210.
3. Baltacioglu E, Aslan M, Saraç Ö, Saybak A, Yuva P. Analysis of clinical results of systemic antimicrobials combined with nonsurgical periodontal treatment for generalized aggressive periodontitis: a pilot study. **J Can Dent Assoc.** 2011; 77: b97.
4. Bidault P, Chandad F, Grenier D. Systemic antibiotic therapy in the treatment of periodontitis. **J Can Dent Assoc.** 2007; 73(6): 515-9.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências. RDC Nº 44, de 26 de outubro de 2010. **Diário Oficial da União** 2010.
6. Buchmann R, Conrads G, Sculean A. Short-term effects of systemic antibiotics during periodontal healing. **Quintessence Int.** 2010; 41: 303-12.
7. Cardoso G. Periodontia, cirurgia para implantes, cirurgia, anestesiologia. 1 ed. São Paulo: Artes Médicas; 2002.

8. Carvalho MD, Benatti BB, Casati MZ, Machado MAN, Sallum EA, Nociti Jr FH, Nogueira-Filho GRN. Modalidades de tratamento do abscesso periodontal. **Arquivos em Odontologia**. 2004; 40(2): 175-182.
9. Carvalho LH, D'Avila GB, Leão A, Gonçalves C, Haffajee AD, Socransky SS, Feres M. Scaling and root planing, systemic metronidazole and professional plaque removal in the treatment of chronic periodontitis in a Brazilian population II – microbiological results. **J Clin Periodontol**. 2005; 32: 406–411.
10. Ciancio S, Ashley R. Safety and efficacy of sub-antimicrobial-dose doxycycline therapy in patients with adult periodontitis. **Adv Dent Res**. 1998; 12: 27-31.
11. Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Amoxicillin and metronidazole as an adjunct to full-mouth scaling and root planing of chronic periodontitis. **J Periodontol**. 2009; 80: 364-371.
12. Eduardo Andrade ED. Terapêutica Medicamentosa em Odontologia. 2 ed. São Paulo: Artes Médicas; 2006.
13. Fardin RF, Andrade IP, Xavier KCB, Nunes APF. Avaliação *in vitro* das diferentes concentrações de clorexidina no controle da placa dental bacteriana. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**. 2011; 13(2): 37-42.
14. Feres M, AD, Allard K, Som S, Socransky SS. Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving other systemically administered amoxicillin or metronidazole. **J of Clin Periodontol**. 2001; 28:597-609.
15. Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Goodson JM, Socransky SS. Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy. **J Clin Periodontol**. 2002; 29: 724-735.

16. Gaetti-Jardim EC, Marqueti AC, Faverani LP, Gaeti-Jardim Júnior E. Antimicrobial resistance of aerobes facultative anaerobes isolated from the oral cavity. **J Appl Oral Sci.** 2010; 18(6): 551-9.
17. Haas AN, de Castro GD, Moreno T, Susin C, Albandar JM, Oppermann RV, Roßing CK. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial. **J Clin Periodontol.** 2008; 35: 696–704.
18. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infectiv periodontal therapy. A systematic review. **Ann Periodontol.** 2003; 8(1): 115-181.
19. Haffajee AD, Uzel NG, Arguello EI, Torresyap G, Guerrero DM, Socransky SS: Clinical and microbiological changes associated with the use of combined antimicrobial therapies to treat “refractory” periodontitis. **J Clin Periodontol.** 2004; 31: 869–877.
20. Haffajee AD. Systemic antibiotics: to use or not to use in the treatment of periodontal infections. That is the question. **J Clin Periodontol.** 2006; 33: 359-361.
21. Heitz-Mayfield LJA. Systemic in periodontal therapy. **Australian Dental Journal.** 2009; 54 (1 suppl): 96-101.
22. Herrera D, Alonso B, Leon R, Roldan S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. **J Clin Periodontol.** 2008; 35: 45-66.
23. Lindhe J. Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

24. Oliveira ILM, Ferreira ACA, Manguiera DFC, Manguiera LFB, Farias IAP. Antimicrobianos de uso odontológico: informação para uma boa prática. **Odontol. Clín.-Cient.**, 2011; 10(3): 217-220.
25. Oteo A, Herrera D, Figuero E, O'Connor A, González I, Sanz M. Azithromycin as na adjunct to scaling and root planing in the treatment of Porphyromonas gingivalis associated periodontitis: a pilot study. **J Clin Periodontol.** 2010; 37: 1005–1015.
26. Preshaw PM, M. Novak MJ, Mellonig J, Magnusson I, Polson A, Giannobile WV et al. Modified-Release Subantimicrobial Dose Doxycycline Enhances Scaling and Root Planing in Subjects With Periodontal Disease. **J Periodontol.** 2008; 79: 440-52.
27. Purucker P, Mertes H, Goodson JM, Bernimoulin JP. Local versus systemic adjunctive antibiotic therapy in 28 patients with generalized aggressive periodontitis. **J Periodontology.** 2001; 72: 1241-5.
28. Rosling B, Serino G, Hellstrom MK, Socransky SS, Lindhe J. Longitudinal periodontal tissue alterations during supportive therapy. Findings from subjects with normal and high susceptibility to periodontal disease. **J of Clin Periodontol.** 2001; 28: 241-249.
29. Sampaio E, Rocha M, Figueiredo LC, Faveri M, Duarte PM, Lira EAG, Feres M: Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. **J Clin Periodontol.** 2011; 38: 838–846.
30. Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. **J Periodont Res.** 2002; 37; 389–398.